

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Карелин Д.В.

УЗ «Могилевский кожно-венерологический диспансер»

Первичное герпетическое поражение сопровождается репликацией вируса простого герпеса I (II) типов в месте инокуляции, откуда он поднимается по периферическим нервам эндоневрально, интраневрально или по шванновским клеткам до спинальных ганглиев, а также достигает их вследствие вирусемии, где и остается «спящим» и неуязвимым для противовирусных атак [3]. Для вируса простого герпеса (ВПГ) характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. Кроме того, персистенция вируса возможна и в коже [2, 5, 9]. У больных генитальным герпесом (ГГ) фагоцитоз вируса нейтрофильными лейкоцитами – заверченный. Фагоцитарная функция макрофагов выражается в изоляции вирионов в цитоплазме клетки, что, возможно, создает условия для внутриклеточного персистирования ВПГ [7].

Согласно ганглиотриггерной теории гормональный, иммунный или физический стимул вмешивается во взаимодействие «вирус-нейрон», приводя к частичному нарушению экспрессии генов вирусных белков, что обуславливает возникновение продуктивной инфекции, передвижению вирионов из ганглия по периферическому нерву, инфицированию эпителиальных клеток и развитию клинической картины заболевания [6].

Кожнотриггерная теория предполагает, что ганглионарные клетки постоянно выделяют небольшое количество вируса, которое достигает эпителиальных клеток по нервам. В норме защитные силы организма уничтожают формирующиеся микрофокусы инфекции, однако при снижении местного иммунитета инфекция может проявиться клинически. Возможность провокации рецидива световым или хирургическим воздействием свидетельствует в пользу второй теории [6].

Полагают, что основную роль в купировании клинических проявлений заболевания выполняет система Т-клеточного иммунитета [6,4,9].

Иммунный ответ организма человека на вирус делится на две фазы – фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фазу позднего специфического воздействия, в течение

которой локализованная инфекция удаляется. Оставшиеся вирусы переходят в устойчивое, нереплицирующееся состояние.

Выработка интерферонов (ИФН) переводит чувствительные клетки хозяина в состояние резистентности к вирусной инфекции. Интерфероны повышают функции макрофагов и естественных киллеров. Выделяют два механизма резистентности, опосредованных макрофагами: 1) – внешняя резистентность, т.е. способность макрофагов инактивировать внеклеточно расположенные вирусы, угнетать вирусную репликацию в окружающих клетках, чувствительных к вирусной инфекции, разрушать инфицированные клетки; 2) – внутренняя резистентность, т.е. способность макрофагов угнетать вирусную репликацию внутри самих макрофагов. Оба механизма могут быть опосредованы одними макрофагами, либо в кооперации их с другими иммунными эффекторными клетками или молекулами.

Реактивация герпес-вирусов в ганглиях тройничного нерва и антигенемия коррелируют с повышением уровня цитокинов, в том числе ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , что является еще одним доказательством вовлеченности системы ИФН и каскада цитокинов в реактивации латентных герпес-вирусных инфекций [3].

У больных с угнетенной Т-клеточной функцией может развиваться тяжелое герпесвирусное поражение, тогда как лица с иммуноглобулиновыми дефектами эффективно контролируют ВПГ-инфекцию [11].

Продукция и секреция специфических антител к ВПГ обеспечивает связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами. У некоторых людей ВПГ-2 может частично связываться антителами к ВПГ-1, что в таких случаях приводит к развитию атипичных или бессимптомных форм герпетической инфекции.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) относится к ключевым цитокинам, инициирующим развитие специфического иммунного ответа, стимулирует пролиферацию натуральных киллеров и В-лимфоцитов. ИЛ-2 необходим для экспрессии его рецептора на Т- и В-лимфоцитах и активирует свой синтез. Он ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов, интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, моноцитами, а также продукцию и секрецию В-лимфоцитами иммуноглобулинов всех изотипов. От уровня ИЛ-2 зависит цитотоксичность натуральных киллеров, моноцитов; он активирует цитотоксические лимфоциты, повышает продукцию и секрецию ими цитолитических молекул (перфоринов и гранулинов),

усиливает способность этих клеток к миграции, хемотаксису и адгезии с другими клетками. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивирующих клеток и опухольинфильтрирующих лимфоцитов. Он вырабатывается клетками гипоталамуса и гипофиза, обладает анальгетическим действием на периферическую нервную систему, а также ноотропным эффектом [1].

У больных рецидивирующей герпетической инфекцией с частотой рецидивов 4-6 в год установлено снижение способности лейкоцитов к продукции интерферона в 4-5 раз [3]. При рецидивирующем генитальном герпесе выявлена низкая активность естественных киллеров (40% и ниже) по сравнению со здоровыми донорами [4].

Доля активных Т-лимфоцитов существенно увеличивается (при общем снижении количества Т-клеток), что, по-видимому, обусловлено функциональной компенсацией дисбаланса их субпопуляций. В опытах *in vitro* показано, что способность лейкоцитов больных РГГ к продукции интерферона резко снижена.

Увеличенный уровень антигензависимой бласттрансформации лимфоцитов больных свидетельствует о выраженной сенсibilизации к ВПГ [10].

Учитывая иммунопатогенетические особенности герпетической инфекции мы применили некоторые методики лечения и профилактики РГГ с использованием индуктора интерферонов амиксина и рекомбинантного интерлейкина-2 – ронколейкина. Была изучена эффективность и переносимость данных средств, а также их преимущества по сравнению со стандартной системной и местной терапией ацикловиром. Проведенные нами исследования у 80-ти пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией (6-12 обострений в год) показали, что индуктор интерферонов амиксин и рекомбинантный ИЛ-2 – ронколейкин значительно увеличивают межрецидивный период, снижают число рецидивов в год, уменьшают длительность рецидива по сравнению со стандартной противовирусной терапией. Наиболее высокая терапевтическая активность (93,1%) выявлена при использовании рекомбинантного ИЛ-2 – ронколейкина [8] .

Амиксин и ронколейкин хорошо переносились пациентами и могут быть рекомендованы в качестве эффективных средств для лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции.

Литература:

1. Spencer B. Recurrent genital herpes and quality of life in France / B. Spencer, A. Leplege, E. Ecosse // Qual. Life Res.-1999 Jun. - Vol.8, № 4. - P 365-371.
2. Баринский, И.Ф. Вирусемия у больных генитальным герпесом / И.Ф.

Баринский и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1982. - №11. - С. 16-18.

3. Баринский, И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / И.Ф. Баринский [и др.]; под общ. ред. И.Ф. Баринского. -М.: Медицина, 1986. - С.43-80.

4. Баринский, И.Ф. Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хроническом офтальмогерпесе и герпесе гениталий/ И.Ф. Баринский [и др.] // Вопросы вирусологии. -2000.-№1.-С.30-33.

5. Бодяжина, В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов / В.И. Бодяжина. - М.: Медицина, 1978.- С. 222-318.

6. Исаков, В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей / В.А. Исаков [и др.].- Спб.. М., 2004.-168с.

7. Каламкарян, А.А. Некоторые особенности местного иммунитета больных генитальным герпесом / А.А. Каламкарян [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - М.: Медицина. - 1982. -№6. - С.4-7.

8. Карелин, Д.В. Эффективность комбинированной терапии при рецидивирующей герпетической инфекции гениталий / Д.В. Карелин [и др.]// Материалы V съезда дерматологов и венерологов РБ. - Минск, «ДокторДизайн», 2006 - С. 180-183.

9. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, Пухнер А.Ф. - М., 1995.-314с.

10. Семенова, Т.Б. Состояние противовирусного иммунитета у больных рецидивирующим герпесом / Т.Б. Семенова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - М.: Медицина. -1987. - №6. - С.43-47.

11. Хахалин, Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпес-вирусных инфекций / Л.Н. Хахалин // Неизвестная эпидемия: герпес, под ред. Л.Н. Хахалина. - Смоленск, 1997. - 162с.